

B-Μεσογειακή αναιμία και ΑΕΕ

Αργυρώ Τουντοπούλου

Νευρολόγος - ΕΔΙΠ Αιγινήτειο - ΕΚΠΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Η β-μεσογειακή αναιμία ή β-θαλασσαιμία αποτελεί μια κληρονομική αιμοσφαιρινοπάθεια, η οποία προκαλείται από την ανεπάρκεια σύνθεσης β-αλύσεων της αιμοσφαιρίνης Α. Αποτελεί το συχνότερο τύπο θαλασσαιμίας στην Ελλάδα και διακρίνεται σε δύο κύριους υποτύπους: στη μείζονα β-μεσογειακή αναιμία με πλήρη αδυναμία σύνθεσης β-αλύσεων και στην ενδιάμεση με μερική αδυναμία. Και στις δύο περιπτώσεις προκύπτει ανεπάρκεια σύνθεσης αιμοσφαιρίνης Α λόγω έλλειψης β-αλύσεων αλλά και περίσσεια α-αλύσεων, οι οποίες κατακρημνίζονται εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αναγνωρίζονται ως έγκλειστα, που προκαλούν μηχανική παραμόρφωση των ερυθροκυττάρων. Επιπρόσθετα προκαλείται και τοξική βλάβη των δομικών συστατικών των ερυθροκυττάρων, μεταξύ άλλων και της μεμβράνης τους, από τις ελεύθερες οξειδωτικές ρίζες που εκλύονται αθρόα κατά την κατακρήμνιση των α-αλύσεων. Το αποτέλεσμα αυτών των διεργασιών είναι η πρόωρη και χρόνια αιμόλυση. Αυτή με τη σειρά της οδηγεί σε ηπατομεγαλία και υπερσπληνισμό αλλά και σε αιμοσιδήρωση, κυρίως της καρδιάς και των ενδοκρινών αδένων (θυρεοειδής, πάγκρεας, γονάδες). Επιπλέον η μη αποδοτική ερυθροποίηση οδηγεί σε υπερπλασία του μυελού των οστών και στη δημιουργία εξωμυελικών εστιών αιμοποίησης (Loukopoulos, 2011). Οι εστίες αυτές μπορούν να εμφανιστούν οπουδήποτε στο σώμα προκαλώντας κατά βάση πιεστικά φαινόμενα χωρίς αυξημένη αιμορραγική τάση (Eskazan et al, 2012; Subahi et al, 2022). Εστίες εξωμυελικής αιμοποίησης έχουν

περιγραφεί και ενδοκρανιακά, η υπέρπυκνη απεικόνιση των οποίων στην αξονική εγκεφάλου θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από άλλες υπέρπυκνες αλλοιώσεις ιδιαίτερα στην απεικονιστική αξιολόγηση του ασθενούς σε επείγουσα βάση (Tabesh et al, 2011; Nichols et al, 2022).

Η παραγωγή παθολογικών ερυθροκυττάρων σε συνδυασμό με την παρουσία αυξημένων αριθμών αιμοπεταλίων, την αυξημένη κατανάλωσή τους, την διαρκή ενεργοποίηση αυτών όπως και του ενδοθηλίου αλλά και την μείωση των αντιθρομβωτικών πρωτεϊνών C και S, εξ αιτίας της συχνά συνυπάρχουσας ηπατικής δυσπραγίας οδηγεί τους θαλασσαιμικούς ασθενείς σε μια χρόνια υπερπηκτική κατάσταση με επακόλουθη αυξημένη συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων, που έχουν αναφερθεί επανειλημμένα ως επιπλοκή της θαλασσαιμίας (Eldor et al, 2002; Capellini et al, 2010). Τα επεισόδια αυτά έχουν αναφερθεί για το κεντρικό νευρικό σύστημα είτε με τη μορφή των σιωπηλών μικροϊσχαιμικών βλαβών, που ανευρίσκονται συνήθως τυχαία στον απεικονιστικό έλεγχο, κυρίως με μαγνητική, είτε πιο σπάνια ως οξεία ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, που εκφράζονται κλινικά με την εμφάνιση αιφνίδιας εγκατάστασης εστιακής νευρολογικής συμπτωματολογίας λόγω απόφραξης αρτηρίας που αρδεύει τον εγκέφαλο.

Ενδιάμεση β-μεσογειακή αναιμία

Αγγειακά εγκεφαλικά συμβάμματα είτε με τη μορφή σιωπηλών ισχαιμικών βλαβών πιο συχνά είτε με τη μορφή οξέων ισχαιμικών επεισοδίων σπανιότερα αναφέρονται σε ασθενείς με ενδιάμεση β-μεσογειακή αναιμία και κυρίως στους ενήλικες ασθενείς, μη-μεταγγισοεξαρτώμενους, σπληνεκτομηθέντες με αριθμό αιμοπεταλίων $>500 \times 10^9/L$ (Karimi et al, 2014).

Χρόνιες μικροϊσχαιμικές αλλοιώσεις

Οι μικροϊσχαιμικές αλλοιώσεις ανευρίσκονται στη μαγνητική εγκεφάλου ασθενών με ενδιάμεση β-μεσογειακή

Αλληλογραφία:
Argyro Tountopoulou,
Neurologist, 1st Dept of Neurology, National and Kapodistrian
University of Athens (NKUA), Medical School, Eginition Hospital,
72, Vas. Sofias Ave., 11528, Athens
E-mail: atounto@yahoo.gr

αναιμία σε ποσοστό που κυμαίνεται από 24 μέχρι και 60% (HaghranahandKarimi, 2012; Taheret al, 2023). Παράγοντα κινδύνου για μικροϊσχαιμικές αλλοιώσεις σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται να αποτελεί κατά κύριο λόγο η σπληνεκτομή (Karimiet al, 2012). Τα δεδομένα για την απεικονιστική διερεύνηση (screening) και παρακολούθηση αυτών των ασθενών με μαγνητική τομογραφία είναι ασαφή. Επί ανεύρεσης μικροϊσχαιμικών αλλοιώσεων στους ασθενείς με ενδιάμεση β-μεσογειακή συστήνεται η λήψη αντιαιμοπεταλιακών, ιδιαίτερα σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς λόγω της συνυπάρχουσας θρομβοκυττάρωσης (Haghranahand Karimi, 2012). Επιπλέον η έναρξη μεταγίσεων σε τακτική βάση θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, ενώ με βάση μια μελέτη 95 ασθενών με ενδιάμεση β-μεσογειακή από το Ιράν η υδροξυουρία ανέδειξε πιθανή προφυλακτική δράση έναντι των ισχαιμικών αλλοιώσεων (Karimi et al, 2012).

Οξέα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια

Τα οξέα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αναφέρονται επίσης σε ασθενείς με ενδιάμεση β-μεσογειακή αναιμία σε μικρότερο ποσοστό. Στην οξεία φάση συστήνεται η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών με βάση τις οδηγίες που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες αυτών, όπως την πιθανή θρομβοπενία στους μη σπληνεκτομηθέντες με σπληνομεγαλία ή την ενδεχόμενη διαταραχή πήξης επί υποκείμενης ηπατικής δυσπραγίας, ιδιαίτερα στην περίπτωση της διενέργειας ενδοφλέβιας θρομβόλυσης. Στο πλαίσιο δευτερογενούς πρόληψης θρομβεμβολικών συμβαμάτων συστήνεται η εφ' όρου ζωής λήψη αντιπηκτικών (Karimi et al, 2014).

Μείζων β-μεσογειακή αναιμία

Σε ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία αναφέρονται πιο συχνά οξέα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 0.25 και 0.46% (Taher et al, 2008; Karimi et al, 2008).

Οξεία φάση ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων

Στην οξεία φάση οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με βάση τις οδηγίες που αφορούν στο γενικό μη θαλασσαιμικό πληθυσμό (Saliba et al, 2020; Taher et al, 2023). Ασθενής με συμπτώματα οξέος ΑΕΕ θα πρέπει να εξετάζεται άμεσα προς εκτίμηση του νευρολογικού ελλείμματος και εφαρμογή των βασικών μέτρων υποστήριξης των ζωτικών σημείων τους ασθενούς και να αντιμετωπίζεται ως πιθανός υποψήφιος για θεραπεία με ενδοφλέβια θρομβόλυση σε κάθε περίπτωση εφόσον βρίσκεται εντός 4.5 ωρών από την έναρξη των

συμπτωμάτων καθώς και σε επιλεγμένες περιπτώσεις με άγνωστη ώρα έναρξης της συμπτωματολογίας. Στο πλαίσιο αυτό, θα πρέπει να του παραχωρείται άμεση πρόσβαση στον αξονικό ή μαγνητικό τομογράφο, ώστε να υποβληθεί σε επείγουσα απεικόνιση του εγκεφάλου όσο το δυνατόν ταχύτερα για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ενδοκράνιας αιμορραγίας αλλά και να ληφθούν οι απαραίτητες πληροφορίες για την αντιμετώπιση του ασθενούς στην οξεία φάση (Berge et al, 2021). Η ενδοφλέβια θρομβόλυση σε ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία δεν έχει μελετηθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες, η εφαρμογή της όμως έχει περιγραφεί σε σειρές ασθενών (Vassilopoulou et al, 2011). Επιπλέον οι ασθενείς με οξύ ισχαιμικό επεισόδιο λόγω απόφραξης μεγάλου αγγείου πρόσθιας κυκλοφορίας και ικανό νευρολογικό έλλειμμα είναι υποψήφιοι για διενέργεια μηχανικής θρομβεκτομής εφόσον η έναρξη των συμπτωμάτων είναι εντός των τελευταίων 6 ωρών, με δυνατότητα επέκτασης του θεραπευτικού παραθύρου σε επιλεγμένους ασθενείς (Turcetal, 2019). Η αναιμία καθ' αυτή δεν αποτελεί αντένδειξη για θεραπείες οξείας επαναιμάτωσης, θα πρέπει όμως να λαμβάνεται υπόψη για την περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών.

Δευτερογενής πρόληψη ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων

Πέρα από την οξεία φάση οι ασθενείς θα πρέπει να διερευνώνται περαιτέρω για την ανάδειξη της αιτιολογίας του ισχαιμικού εμφράκτου και να αντιμετωπίζονται με βάση τις οδηγίες για τη δευτερογενή πρόληψη (<https://eso-stroke.org/guidelines/eso-guideline-directory>). Στους ασθενείς με μείζονα μεσογειακή αναιμία πέραν της γνωστής χρόνιας υπερπηκτικής κατάστασης αναφέρεται πλέον συχνά (κυρίως στους άνω των 50 ετών, πληθυσμός που λόγω των συστηματικών μεταγίσεων αλλά και της αποδοτικότερης αποσιδήρωσης έχει αυξηθεί), συννοσηρότητα σε κλασσικούς παράγοντες αγγειακού κινδύνου με πιο συχνό τον σακχαρώδη διαβήτη αλλά και καρδιολογικές επιπλοκές. Σημαντικός υποκείμενος μηχανισμός για το ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια των ασθενών αυτών φαίνεται να είναι η κολπική μαρμαρυγή, η οποία περιγράφεται κατά μέσο όρο σε ποσοστό 11%, πιο συχνά παροξυσμική και σε νεαρότερες ηλικίες συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (Malagu et al, 2022). Λόγω έλλειψης μελετών στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών η αντιπηκτική αγωγή και σε αυτήν την περίπτωση ακολουθεί τις οδηγίες που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό, λαμβάνοντας και πάλι υπόψη την αναιμία στο χειρισμό των αντιπηκτικών και του συνοδού αιμορραγικού κινδύνου τους στους ασθενείς αυτούς. Η βαρφαρίνη είναι αυτή που έχει χρησιμοποιηθεί κατά βάση με τη χρήση και των νεότερων αντιπηκτικών να αναφέρεται σε πιο πρόσφατες σειρές ασθενών (Apostolou et al, 2017 Malagu et al, 2023).

Συνοπτικά

- Χρόνιες – σιωπηλές - μικροϊσχαιμικές αλλοιώσεις αναφέρονται κυρίως στην ενδιάμεση β-μεσογειακή αναιμία
- Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου θα είχε νόημα η αναζήτηση μικροϊσχαιμικών αλλοιώσεων με διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας
- Επί ανεύρεσης χρόνιων μικροϊσχαιμικών αλλοιώσεων συστήνεται η λήψη αντιαιμοπεταλιακών και πιθανά υδροξυουρίας επί θρομβοκυττάρωσης.
- Η απεικονιστική παρακολούθηση αυτών των ασθενών κρίνεται εξατομικευμένα
- Τα οξέα εγκεφαλικά επεισόδια αναφέρονται κυρίως στη μείζονα μεσογειακή αναιμία
- Η αντιμετώπιση στην οξεία φάση γίνεται με βάση τις οδηγίες για τους μη θαλασσαιμικούς ασθενείς με άμεση κλινική εκτίμηση και εφαρμογή των βασικών μέτρων υποστήριξης των ζωτικών σημείων του ασθενούς
- Κάθε ασθενής με υποψία οξέος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου θα πρέπει να ελέγχεται απεικονιστικά, συνήθως με αξονική τομογραφία εγκεφάλου, προς αποκλεισμό υποκείμενης αιμορραγικής βλάβης και να αντιμετωπίζεται ως υποψήφιος για θρομβόλυση ή/και θρομβεκτομή εφόσον πληρούνται οι προϋποθέσεις με βάση τις ισχύουσες οδηγίες για το μη θαλασσαιμικό πληθυσμό.
- Συστήνεται η διενέργεια του απαραίτητου διαγνωστικού ελέγχου για καθορισμό του υποκείμενου αιτιολογικού μηχανισμού του εμφράκτου
- Στο πλαίσιο δευτερογενούς πρόληψης συστήνεται η αυστηρή ρύθμιση των παραγόντων αγγειακού κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα) καθώς και η εφ' όρου ζωής λήψη αντιαιμοπεταλιακών.
- Σε περίπτωση ανεύρεσης κολπικής μαρμαρυγής ως υποκείμενο αίτιο συστήνεται η μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. European Stroke Organisation. ESO guideline Directory. Latest ESO guidelines [Internet]. Available from: <https://eso-stroke.org/guidelines/eso-guideline-directory>
2. Apostolou C, Klonizakis P, Mainou M, Kapsali E, Kafantari K, Kotsiafti A, et al. Rivaroxaban use in patients with hemoglobinopathies. *Hemoglobin*. 2017 May;41(3):223-4.
3. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I-LXII.
4. Cappellini MD, Motta I, Musallam KM, Taher AT. Redefining thalassemia as a hypercoagulable state. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1202:231-6.
5. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in

- thalassemia. *Blood*. 2002 Jan;99(1):36-43.
6. Eskazan AE, Ar MC, Baslar Z. Intracranial extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia: A case report and review of the literature. *Transfusion*. 2012 Aug;52(8):1715-20.
7. Haghpanah S, Karimi M. Cerebral thrombosis in patients with beta-thalassemia: A systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012 Apr;23(3):212-7.
8. Karimi M, Khanlari M, Rachmilewitz EA. Cerebrovascular accident in beta- thalassemia major (beta-TM) and beta-thalassemia intermedia (beta-TI). *Am J Hematol*. 2008 Jan;83(1):77-9.
9. Karimi M, Haghpanah S, Bagheri MH, Bordbar MR, Pishdad P, Rachmilewitz EA. Frequency and distribution of asymptomatic brain lesions in patients with beta- thalassemia intermedia. *Ann Hematol*. 2012 Dec;91(12):1833-8.
10. Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A. Guidelines for diagnosis and management of Beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Oct;31(7):583-96.
11. Loukopoulos D. Pathophysiology of Thalassemia. *HAEMA*. 2011;2(3):235-43.
12. Malagu M, Marchini F, Fiorio A, Sirugo P, Clo S, Mari E, et al. Atrial Fibrillation in beta-Thalassemia: Overview of Mechanism, Significance and Clinical Management. *Biology (Basel)*. 2022 Jan;11(1):148.
13. Malagu M, Longo F, Marchini F, Sirugo P, Capanni A, Clo S, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with beta-Thalassemia. *Biology (Basel)*. 2023;2023 Mar;12(4):491.
14. Nichols NM, Hackett AM, Carrasquilla A, Solodnik P, Byun H, Jones S, et al. Intracranial extramedullary hematopoiesis in a patient with beta-thalassemia presenting with head trauma. *Surg Neurol Int*. 2022 Nov;13:542.
15. Saliba AN, Atoui A, Labban M, Hamade H, Bou-Fakhredin R, Mufarrij A, et al. Thalassemia in the emergency department: special considerations for a rare disease. *Ann Hematol*. 2020 Sep;99(9):1967-77
16. Subahi AE, Ata F, Choudry H, Iqbal P, AlHiyari MA, Soliman AT, et al. Extramedullary haematopoiesis in patients with transfusion dependent beta-thalassaemia (TDT): A systematic review. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):764-74.
17. Tabesh H, Shekarchizadeh A, Mahzouni P, Mokhtari M, Abrishamkar S, Abbasi Fard S. An intracranial extramedullary hematopoiesis in a 34-year-old man with beta thalassemia: A case report. *J Med Case Rep*. 2011 Dec;5:580.
18. Taher A, Mehio G, Isma'eel H, Cappellini MD. Stroke in thalassemia: a dilemma. *Am J Hematol*. 2008 Apr;83(4):343.
19. Taher AT, Musalam KM, Cappellini MD. Guidelines for the management of non-transfusion-dependent β-thalassaemia, 3rd Ed. Nicosia: Thalassemia International Federation; c2023.
20. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ES-MINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019;4(1):6-12.
21. Vassilopoulos S, Anagnostou E, Paraskevas G, Spengos K. Etiology and treatment of ischaemic stroke in patients with beta-thalassemia major. *Eur J Neurol*. 2011 Dec;18(12):1426-8.